

UN SIMPLE ŒIL ROUGE ? OU LE PIÈGE DE L'OPHTALMOPATHIE THYROÏDIENNE

C. ANDRIS (1)

RÉSUMÉ : L'ophtalmopathie thyroïdienne est fréquemment méconnue à son début. La plupart des ophtalmopathies restent peu importantes et ne nécessitent pas de traitement général. Seules les ophtalmopathies sévères et actives doivent être traitées. Les seules thérapeutiques établies sont, à ce jour, la corticothérapie et la radiothérapie orbitaire. Leur association potentialise leurs effets respectifs.

INTRODUCTION

L'ophtalmopathie thyroïdienne est une affection à laquelle les ophtalmologues sont fréquemment confrontés. Le début en est très fréquemment insidieux, se traduisant en règle générale par un simple œil rouge, du moins en apparence.

CAS CLINIQUES

Cas clinique n° 1

M. P.S., âgé de 42 ans, présente depuis plusieurs années une rougeur récidivante au niveau de l'œil droit. Différents traitements locaux ont été prescrits, avec une amélioration transitoire.

A l'examen, il présente effectivement une injection conjonctivale droite avec un chémosis temporal. L'acuité visuelle est conservée à 10/10 à chaque œil.

Il présente un déficit d'adduction droit. La paupière supérieure droite est rétractée de 1 mm avec "lid lag" (déficit d'abaissement de la paupière supérieure dans le regard en bas).

La mesure de la protrusion oculaire confirme l'impression d'exophtalmie bilatérale asymétrique, avec des chiffres de 26 mm à droite, et 22 mm à gauche (valeurs normales 18 mm).

La tension oculaire est normale. Le fond d'œil ne révèle pas d'asymétrie entre les nerfs optiques. Le champ visuel révèle un élargissement de la tache aveugle à droite.

La biologie met en évidence une hyperthyroïdie floride avec TSH indosable, et signes d'auto-immunisation (Ac anti-thyroglobuline +++, Ac anti-microsomes +++, TBII +).

L'IRM orbitaire confirme l'exophtalmie avec hypertrophie des muscles oculomoteurs droits (fig. 1).

Il existe un certain degré d'infiltration de la graisse orbitaire à droite, pouvant correspondre

A SIMPLE RED EYE OR THE THYROID OPHTHALMOPATHY PITFALL SUMMARY : Thyroid ophthalmopathy is frequently missed at the beginning; most of them are minor and don't need any treatment. The severe and active ophthalmopathies only need to be cured. The well-established therapeutics are currently corticosteroids and orbital radiotherapy. Associating their use maximizes their respective effects.

KEYWORDS : *Thyroid ophthalmopathy - Graves' disease - Graves' ophthalmopathy*

à un tableau de pseudo-tumeur inflammatoire de l'orbite.

Le traitement de l'hyperthyroïdie a consisté dans un premier temps en la prise de propylthiouracile (PTU), auquel fut ajouté du Medrol® 32 mg, afin de juguler l'ophtalmopathie.

L'ophtalmopathie s'améliore progressivement, nous autorisant à postposer l'indication de biopsie du tissu inflammatoire visualisé en IRM, évoquée de prime abord.

Cas clinique n° 2

Mme K.F. présente une maladie de Basedow diagnostiquée en octobre 2000, et traitée par radioiode.

Elle présente depuis quelques semaines une diplopie verticale, soulagée par prismation. Les phénomènes œdémateux sont modérés et prédominants à l'œil gauche. La paupière supérieure gauche est rétractée d'1 mm. L'exophtalmométrie atteint des valeurs de 11 mm à droite, et 14 mm à gauche. L'élévation de l'œil gauche est limitée en adduction.



Fig. 1. IRM orbitaire en T1 + gadolinium, exophtalmie prédominante à droite. Hypertrophie des muscles droit interne et droit externe avec rehaussement par le gadolinium.

(1) Résident-Spécialiste, Université de Liège, Service d'Ophtalmologie (Pr. A. Galand).

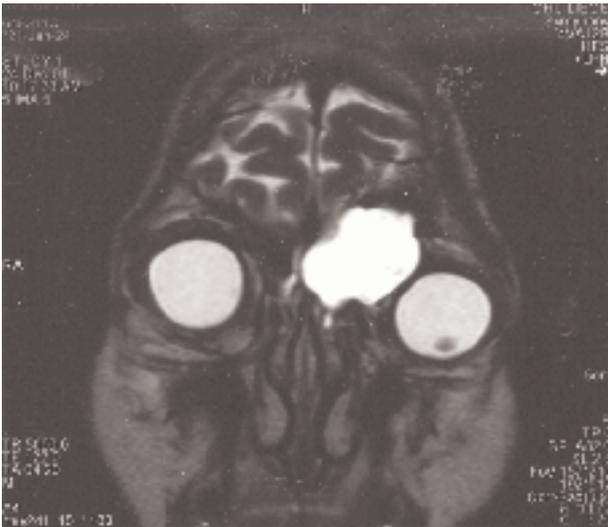


Fig. 2. IRM orbitaire coronale en T2, mise en évidence d'un volumineux mucocèle frontal érodant la paroi orbitaire et refoulant le globe oculaire gauche en dehors et en bas.

L'acuité visuelle est conservée à 10/10 à chaque œil. La tension oculaire est normale sous Timoptol® 0,5. Le fond d'œil est sans particularité. Le champ visuel est normal.

L'IRM met en évidence un épaississement modéré des muscles oculomoteurs inférieurs et internes, compatible avec l'ophtalmopathie thyroïdienne. Un volumineux mucocèle frontal déplace le globe oculaire gauche vers le bas et l'extérieur (fig. 2).

Cette lésion est donc responsable du désordre oculomoteur, et doit faire l'objet d'un traitement par endoscopie, par nos confrères ORL.

DISCUSSION

L'ophtalmopathie de Basedow est la plus fréquente des ophtalmopathies associées aux maladies thyroïdiennes (85 à 90 %). De rares cas de thyroïdite de Hashimoto (avec hypothyroïdie) peuvent développer des signes d'ophtalmopathie (5 à 10 %). Une dernière catégorie regroupe les patients présentant uniquement des anomalies biologiques auto-immunes sans pathologie thyroïdienne (5 % des cas), ces patients étant en euthyroïdie.

Seuls 3 à 5 % des patients souffrant d'une maladie de Basedow développent une forme sévère d'ophtalmopathie. Celle-ci affecte la qualité de vie des patients, tant elle peut être déficiente.

PATHOGÉNIE (1)

La pathogénie n'est pas entièrement comprise. Ce désordre auto-immun provoque l'augmentation de volume des muscles extra-

oculaires et du contenu conjonctif et graisseux orbitaire. L'accumulation de glycosaminoglycans provoque une infiltration œdémateuse. De nombreuses cellules immunocompétentes envahissent les tissus, essentiellement des lymphocytes T4 et des macrophages.

Les lymphocytes reconnaissent un épitope antigénique commun à la thyroïde et à l'orbite. Ils envahissent la graisse orbitaire et le péri-muscle des muscles oculomoteurs.

Les lymphocytes T4, après la reconnaissance antigénique, libèrent des cytokines, responsables d'une amplification de la réponse inflammatoire par l'activation de lymphocytes T8 ou de lymphocytes B sécrétant des auto-anticorps. Les cytokines, enfin, stimulent les fibroblastes à sécréter des GAGs ou glycosaminoglycans, hydrophiles. Un appel d'eau se traduira par l'œdème orbitaire, l'exophtalmie, et l'œdème des muscles oculomoteurs. Ces fibroblastes ont la capacité de se différencier en adipocytes, permettant d'expliquer l'augmentation de la masse graisseuse orbitaire.

L'antigène commun, impliqué dans l'ophtalmopathie de Basedow, semble être le récepteur à la TSH. Ce TSH-récepteur a été mis en évidence au niveau de fibroblastes orbitaires et pré-tibiaux, et au niveau des adipocytes de la graisse orbitaire.

Les myocytes pourraient être l'objet d'un phénomène secondaire avec perpétuation de la réaction auto-immune. De nombreux antigènes musculaires intracellulaires pourraient alors apparaître secondairement, avec formation d'anticorps.

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

La grande majorité des patients ont une ophtalmopathie légère et non progressive, ne nécessitant pas de traitement; 66 % à 75 % d'entre eux s'améliorent spontanément. Seuls 3 à 5 % des patients vont développer une ophtalmopathie sévère ou évolutive nécessitant un traitement.

Le décours de l'ophtalmopathie se fait en deux temps. Une première période avec une ophtalmopathie floride, à laquelle succède une phase inactive, statique où les phénomènes régressent partiellement.

La maladie de Basedow est typiquement féminine, pour 86 % des cas.

Les formes graves sont souvent l'apanage des hommes, des patients plus âgés, et des fumeurs.

Deux pics de fréquence sont retrouvés : 40-50 ans et 60-70 ans.

Une myasthénie peut accompagner l'ophtalmopathie thyroïdienne dans 5 à 8 % des cas.

SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques sont regroupés dans la classification NO SPECS. Elle comporte 6 classes et 4 stades de gravité pour chaque classe:

- la classe 0 (N pour No) correspond à l'absence de signe ou de symptôme;
- la classe 1 (O pour Only) correspond à la présence de seuls signes tels que la rétraction palpébrale, ou le "lid lag";
- la classe 2 (S pour Soft tissue) quantifie l'atteinte des tissus mous palpébraux et conjonctivaux, avec un stade de gravité croissante 0, a, b, c;
- la classe 3 (P pour Proptosis), évalue l'exophtalmie, avec 4 stades de gravité;
- la classe 4 (E pour Extra-ocular muscle) évalue l'atteinte oculomotrice;
- la classe 5 (C pour Cornea) évalue l'atteinte cornéenne;
- la classe 6 (S pour Sight) évalue la neuropathie optique éventuelle.

Cette classification permet le suivi du patient au fur et à mesure du décours de l'ophtalmopathie, et permet de juger plus ou moins objectivement de l'effet des différents traitements instaurés.

QUELS PATIENTS TRAITER ?

La décision repose sur la sévérité et l'activité de la maladie. La sévérité de la maladie tient compte du degré de l'exophtalmie - légère (19-20), modérée (21-23), marquée (sup. 23) -, de l'importance du désordre oculomoteur (diplopie intermittente, inconstante, constante) et de la présence d'une neuropathie optique - subclinique, modérée (8/10-5/10), marquée (inf. 5/10).

Une ophtalmopathie sévère est définie par au moins une manifestation marquée, ou deux modérées, ou une modérée et deux légères.

L'œdème des tissus mous n'est pas suffisant pour définir la maladie comme sévère. Ils participent cependant à la définition de l'activité de la maladie.

L'activité clinique de la maladie est la mieux évaluée à l'aide du score clinique de Mourits (2). 1 point est attribué à chaque item présent : douleur rétro-oculaire, douleur à la mobilisation, rougeur des paupières, rougeur diffuse de la conjonctive, chémosis, œdème de la caroncule, œdème des paupières, exophtalmie de plus de 2 mm depuis 1-3 mois, diminution de la motilité de 5° ou plus depuis 1-3 mois. Un score de 4/10 ou plus est dit positif, et est le présage d'une bonne efficacité du traitement. Cependant un score de Mourits faible n'exclut pas forcément une réponse favorable à la thérapeutique.

D'autres indicateurs de l'activité de la maladie ont été proposés. La mesure de la réflectivité interne des muscles oculo-moteurs en échographie A a été utilisée.

Une prolongation du T2 en IRM caractérise les muscles œdémateux. Les patients en phase aiguë présentent une excrétion urinaire de glycosaminoglycans majorée.

Une prise de contraste importante en Octréoscan, signe la présence de récepteurs à la somatostatine et caractérise les patients en phase active, susceptibles de répondre favorablement au traitement systémique quel qu'il soit.

La sévérité et l'activité de la maladie ne sont donc pas des synonymes. Si l'ophtalmopathie est sévère, il est important d'en déterminer l'activité, afin d'évaluer s'il s'agit de séquelles dont le traitement est chirurgical, ou d'une maladie active pouvant bénéficier efficacement d'un traitement médical.

COMMENT TRAITER UNE OPHTALMOPATHIE NON SÉVÈRE ?

La plupart des patients ne nécessitent aucun traitement agressif. Un simple traitement local lubrifiant permet d'améliorer la qualité du film lacrymal. L'élévation de la tête du lit permet une réduction de l'œdème matinal. Les verres solaires améliorent la photophobie. En cas de lagophtalmie, l'occlusion nocturne doit être conseillée (strips). La guanéthidine et les bêta-bloquants peuvent être efficaces pour contrôler la rétraction palpébrale. La correction prismatique soulage la diplopie.

Il est important de rassurer le patient en lui expliquant qu'il y a peu de risques quant à une aggravation de sa maladie, et qu'au contraire, une amélioration spontanée (quoique incomplète) devrait se produire.

Il est très important également d'encourager le patient à interrompre son *tabagisme*.

COMMENT TRAITER UNE OPHTALMOPATHIE SÉVÈRE ?

Les glucocorticoïdes et la radiothérapie orbitaire sont les seuls traitements établis à ce jour.

Les glucocorticoïdes (3, 4)

Les glucocorticoïdes ont été utilisés par voie orale, locale (rétrobulbaire et sous-conjonctivale), et intraveineuse. Ils sont très efficaces quant au contrôle des phénomènes œdémateux, et de la neuropathie optique. Ils n'améliorent que peu les troubles oculomoteurs et l'exophtalmie.

La voie intraveineuse est plus efficace, et mieux tolérée. Vingt à quarante pour cent des patients sont cependant partiellement, ou non-répondeurs.

Il existe souvent une récurrence de l'ophtalmopathie à l'arrêt du traitement.

Les complications et effets secondaires des glucocorticoïdes sont bien entendu à suivre de près.

La radiothérapie orbitaire (5-7)

La radiothérapie orbitaire agit via son effet anti-inflammatoire non spécifique. Par ailleurs, les lymphocytes infiltrant l'espace orbitaire sont hautement radiosensibles. Le rapport T4/T8 est altéré par la radiothérapie.

Un effet positif est présent dans 60 % des ophtalmopathies en phase active. Celui-ci est marqué sur les phénomènes œdémateux, et sur la neuropathie optique. L'effet est moindre sur le désordre oculomoteur et sur l'exophtalmie.

La dose de 20 Gy par œil est délivrée en 2 semaines, et fractionnée en 10 séances.

Une exacerbation transitoire de la symptomatologie, indiquant le recours aux corticoïdes, est fréquente.

Les effets positifs de la radiothérapie peuvent prendre plusieurs jours, voire semaines avant de se manifester. La cataracte radio-induite est évitée par le fractionnement de la radiothérapie.

La rétinopathie radique est extrêmement rare, probablement favorisée par une microangiopathie diabétique ou une chimiothérapie antérieure.

Un risque carcinogène théorique de 0,3 % existe, nous conduisant à éviter ce traitement chez les patients de moins de 30 ans.

La radiothérapie combinée aux glucocorticoïdes (4)

Plusieurs études prospectives et randomisées montrent la supériorité de cette tactique thérapeutique en termes d'efficacité. Par ailleurs, l'effet immédiat des corticoïdes se combine à l'effet retardé de la radiothérapie. Le sevrage des corticoïdes pose moins de problèmes de récurrences.

Cette option thérapeutique est celle que nous privilégions dans les cas d'ophtalmopathie sévère.

La décompression orbitaire (1)

Cette technique s'indique en phase aiguë en cas de neuropathie optique réfractaire aux précédents traitements. Elle s'indique également en cas d'exophtalmie sévère (au-delà de 25 mm), au stade des séquelles, lorsque la maladie est devenue inactive.

La voie transantrale avec ouverture de la paroi inférieure, et de la paroi interne ethmoïdale, permet un gain de 4,7 mm de protrusion oculaire.

Elle est cependant responsable d'un grand nombre de diplopies postopératoires (41 %). L'approche antérieure à travers une incision transpalpébrale ou transconjonctivale paraît être responsable de moins de diplopies postopératoires (6-15 %).

L'enlèvement des trois murs (plancher, interne et externe) permet une réduction d'exophtalmie encore supérieure, avec moins de risques de diplopie.

Traitements non établis

La *ciclosporine* majore l'efficacité des glucocorticoïdes, elle est cependant moins efficace comme traitement isolé.

La *plasmaphérèse* a des résultats discordants selon les études.

Nouveaux traitements en cours d'investigation

Les *analogues de la somatostatine* semblent avoir un effet positif sur l'œdème des tissus mous, d'autant plus marqué que la prise du traceur est importante en scintigraphie à l'octroïde radiomarqué. L'interaction des analogues de la somatostatine avec les récepteurs localisés à la surface des différents types cellulaires orbitaires pourrait inhiber d'importantes fonctions, telle que la libération de l'IGF1 (insulin growth factor 1) ou de certaines cytokines.

Les *immunoglobulines intraveineuses* auraient également un effet positif sur l'ophtalmopathie.

La chirurgie de réhabilitation (8, 9)

Beaucoup de patients devront subir une chirurgie pour corriger leur diplopie ou la rétraction palpébrale.

La *chirurgie oculomotrice* vise à rétablir une vision simple en position primaire et en position de lecture. Le moment de la chirurgie est crucial à évaluer, celle-ci ne doit être réalisée qu'en période statique, inactive. La maladie doit être considérée comme inactive depuis une période de 4-6 mois.

Le droit inférieur est le plus fréquemment touché, suivi du droit interne, et du droit supérieur.

Les muscles sont fibrotiques, rigides et inextensibles. Les mouvements oculo-moteurs sont limités dans le champ d'action opposé au muscle atteint (phénomène de restriction).

La chirurgie utilise le recul musculaire, en fonction du test d'élongation musculaire peropératoire. Ces muscles sont souvent difficiles à aborder, à charger, à désinsérer et à réinsérer.

La *chirurgie palpébrale* ne pourra être réalisée qu'*in fine*.

La chirurgie doit impérativement suivre l'ordre *décompression orbitaire-chirurgie oculomotrice-chirurgie palpébrale*. La maladie doit également être inactive depuis 4-6 mois.

Elle utilise essentiellement le recul du muscle de Müller, le recul de l'aponévrose du releveur, la blépharoplastie, l'allongement du releveur dans le cas de la rétraction de la paupière supérieure. Dans le cas de la rétraction palpébrale inférieure, le recul des rétracteurs de la paupière inférieure avec ou non l'insertion d'un "spacer".

L'excision de la hernie de graisse orbitaire est pratiquée dans le même temps opératoire.

Le traitement de l'hyperthyroïdie et le décours de l'ophtalmopathie de Basedow (1, 10)

L'ophtalmopathie de Basedow peut être concomitante, précéder, ou survenir après l'apparition de l'hyperthyroïdie.

L'activation des TSH-R qui peut survenir tant dans l'hyperthyroïdie (via les anticorps TSH-R), que dans l'hypothyroïdie (via la TSH) est responsable de l'aggravation de l'ophtalmopathie.

Les *traitements médicamenteux antithyroïdiens* n'affectent pas le décours de l'ophtalmopathie. Le problème réside dans le grand nombre de récurrences après l'arrêt du traitement (63 %), surtout chez les jeunes avec un taux élevé d'anticorps anti-TSH-R. Une exacerbation de la réaction auto-immune peut alors se produire lors de l'essai de sevrage. Ceci peut également être le cas en présence de fluctuations du statut thyroïdien, en cas de contrôle imparfait de la fonction thyroïdienne.

L'*iode radioactif* est le traitement le plus largement utilisé aux USA.

Les endocrinologues européens choisissent en cas d'hyperthyroïdie récurrente : la thyroïdectomie dans 43 % des cas, un second traitement par anti-thyroïdiens dans 32 % des cas, et le radioiode dans 25 % des cas.

Certains auteurs comme Bartalena et coll. (1), estiment que l'iode radioactif est associé à une progression possible d'une ophtalmopathie pré-existante, surtout chez les fumeurs.

La progression n'apparaît cependant pas chez la majorité des patients. L'ophtalmopathie semble plutôt évoluer indépendamment de l'affection thyroïdienne, pour son propre compte, et cela quel que soit le traitement de l'hyperthyroïdie. Si évolution concomitante il y a, celle-ci peut être maîtrisée par l'usage des glucocorticoïdes. L'expérience liégeoise de Hennen et coll.

(11) est rassurante, et ne fait pas état d'une aggravation significative de l'ophtalmopathie après traitement par iode radioactif.

La *thyroïdectomie* n'augmente pas le risque de progression de l'ophtalmopathie.

Une couverture par glucocorticoïdes n'est pas nécessaire en postopératoire.

Il ne semble pas y avoir de différences entre la thyroïdectomie subtotale et l'ablation totale. La chirurgie est cependant délicate pendant la phase active de la maladie, et comporte un risque pour les parathyroïdes.

En conclusion, la présence d'une ophtalmopathie ne devrait pas être considérée quant au choix du traitement de l'hyperthyroïdie. Ce choix doit être basé sur des critères établis (taille du goitre, âge, premier épisode *versus* récurrence, etc.) indépendamment de l'ophtalmopathie.

Le choix d'une méthode radicale, que ce soit par radioiode ou thyroïdectomie, pourrait avoir, à long terme, un effet bénéfique sur l'ophtalmopathie, probablement par suppression des antigènes thyroïdiens et des lymphocytes T auto-réactifs.

En cas de choix du radioiode, une couverture par glucocorticoïdes est indiquée, si l'ophtalmopathie est déjà présente, spécialement chez les fumeurs.

LE RÔLE DU TABAC

Le tabagisme influence nettement l'apparition et la gravité de l'ophtalmopathie. Par ailleurs, le tabagisme est également responsable d'un manque de réponse aux glucocorticoïdes et à la radiothérapie orbitaire.

Le tabac pourrait altérer la structure des TSH-R et les rendre encore plus immunogènes. L'hypoxie induite par le tabac pourrait libérer davantage de cytokines.

Y A-T-IL UN EFFET TCHERNOBYL DANS LA RECRUDESCENCE DES AFFECTIONS THYROÏDIENNES ? (12)

Le Groupe de Recherche sur la Thyroïde, filiale de la Société Française d'Endocrinologie, a précisé la position des thyroïdologues français face aux interrogations et aux polémiques qui se développent à propos de l'augmentation de la fréquence des maladies de la thyroïde.

Le 26 avril 1986, une radioactivité de 100 millions de Ci a été libérée.

Dans les régions contaminées, l'irradiation thyroïdienne a résulté du captage par la thyroïde des différents isotopes radioactifs de l'iode, surtout l'iode 131 qui a représenté 85 % de l'irradiation.

Il a été estimé que les zones les plus exposées (Est, Provence-Côte d'Azur, Corse) ont reçu l'équivalent de 5 mois d'irradiation naturelle.

La prévalence accrue des pathologies thyroïdiennes (2-10 % d'hyper- ou d'hypothyroïdies, 4 % de nodules palpables, une incidence de cancers thyroïdiens multipliée par 3 entre 1975 et 1995) a été rapprochée de l'accident nucléaire de Tchernobyl.

Il n'y a cependant pas d'argument scientifique pour relier l'augmentation du nombre de cancers thyroïdiens en France à un "effet Tchernobyl", pour plusieurs raisons :

- cet accroissement a été constaté dès 1975, et ne s'est pas accéléré depuis 1986. Il est présent dans toutes les régions du monde;

- il n'y a pas d'augmentation préférentielle des cancers non médullaires chez les sujets enfants et adolescents au moment de l'accident. Aucun réarrangement chromosomique analogue à celui constaté chez les enfants irradiés en Ukraine, Russie et Biélorussie, n'a été mis en évidence;

- les évaluations épidémiologiques suggèrent que l'augmentation des cancers thyroïdiens résulte d'un meilleur dépistage des maladies thyroïdiennes, lié aux performances des pratiques médicales et techniques.

D'autres évaluations épidémiologiques sont cependant toujours en cours.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les traitements anti-cytokines, déjà utilisés dans l'arthrite rhumatoïde, pourraient s'avérer utiles dans le cadre de la maladie de Basedow.

Les analogues de la somatostatine sont en cours d'évaluation.

CONCLUSIONS

L'ophtalmopathie thyroïdienne est une pathologie à laquelle les ophtalmologues sont fréquemment confrontés. Elle peut être difficile à reconnaître à son début, tant elle peut mimer une affection conjonctivale infectieuse ou allergique chronique.

La plupart des patients ne développent qu'une forme mineure de la maladie, et ne nécessitent pas de traitement.

Les formes graves sont très invalidantes, touchant en règle générale des femmes jeunes.

L'impact psychologique, social et économique est majeur pour les patients.

La prise en charge de l'ophtalmopathie thyroïdienne repose sur une collaboration étroite entre les endocrinologues, les radiologues, les

radiothérapeutes, les chirurgiens de la thyroïde, les ORL par leur voie d'abord transantrale, les chirurgiens maxillo-faciaux et les ophtalmologues.

RÉFÉRENCES

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C et al.— Management of Graves' ophthalmopathy : reality and perspectives. *Endocr Rev*, 2000, **21**, 168-199.
2. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et coll.— Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy : a novel approach. *Brit J Ophthalmol*, 1989, **73**, 639-644.
3. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G et al.— High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 2001, **24**, 152-158.
4. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al.— Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy : results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 3562-3567.
5. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V et al.— A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*, 2001, **108**, 1523-1534.
6. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G.— Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy : a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 102-108.
7. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, et al.— Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 2327a-2328a.
8. Heufelder AE, Joba W.— Thyroid-associated eye disease. *Strabismus*, 2000, **8**, 101-111.
9. Bradley EA.— Graves' Ophthalmopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001, **12**, 347.
10. Khalife A, Valdes H, Beckers A.— Controverses thérapeutiques : le traitement de la maladie de Basedow. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 606-610.
11. Hennen G, McNamara EM, Dockier A, Joachim M.— Radioiode (¹³¹I) comme seul traitement de l'hyperthyroïdie. Résultats d'une expérience de 10 années. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 611-617.
12. Wemeau JL, Caron P, Helal B et al.— Thyroïde et Tchernobyl. Position du groupe de recherche sur la thyroïde. *Ann Endocrinol*, 2001, **62**, 435-436.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Andris, Service d'Ophtalmologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.